

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

AERIUS® SINUS + ALLERGIES

Comprimés à libération prolongée de desloratadine et de sulfate de pseudoéphédrine
Comprimés à libération prolongée, desloratadine à 2,5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à
120 mg, prise par voie orale

Antagoniste des récepteurs H1 de l'histamine et amine sympathomimétique

Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6

Date de l'autorisation : 1^{er} février 2010
Date de révision : 20 février 2024

Numéro de contrôle: 278741

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	9
7.1.3 Enfants et adolescents	9
7.1.4 Personnes âgées.....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	12
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	12
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	12
9.3 Interactions médicament-comportement.....	13
9.4 Interactions médicament-médicament.....	13
9.5 Interactions médicament-aliment.....	14
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	14
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1 Mode d'action.....	14
10.2 Pharmacodynamie	15

10.3 Pharmacocinétique	17
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	23
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
14 ÉTUDES CLINIQUES	25
14.1 Études cliniques par indication.....	25
14.2 Résultats des essais.....	27
15 MICROBIOLOGIE	29
16 TOXICOLOGIQUE NON CLINIQUE	29
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AERIUS® SINUS + ALLERGIES (comprimés à libération prolongée de desloratadine et de sulfate de pseudoéphédrine) est indiqué pour :

- le soulagement rapide, prolongé et efficace de multiples symptômes nasaux ou autres de la rhinite allergique saisonnière – dont écoulement nasal/rhinorrhée, pression dans les sinus, congestion nasale/embaras de la respiration nasale, démangeaisons nasales, éternuements, gonflement des yeux, prurit/sensation de brûlure oculaires, larmoiement, rougeur des yeux, prurit des oreilles, de la gorge ou du palais et toux allergique – quand ils sont accompagnés d'une congestion du nez et des sinus.

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 12 ans)

AERIUS® SINUS + ALLERGIES n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, car on n'a pas de données sur son innocuité et son efficacité chez eux.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans)

AERIUS® SINUS + ALLERGIES doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans et plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Patients qui présentent une hypersensibilité aux médicaments adrénergiques ou à la loratadine.
- Comme le médicament contient de la pseudoéphédrine, il est aussi contre-indiqué chez les patients...
 - qui prennent un inhibiteur irréversible de la monoamine-oxydase (MAO) ou qui ont cessé de prendre un tel médicament moins de deux semaines auparavant
 - qui présentent un glaucome à angle fermé
 - qui présentent une rétention urinaire
 - qui souffrent d'une maladie cardiovasculaire, telle que coronaropathie grave, tachyarythmie et hypertension artérielle sévère
 - qui souffrent d'hyperthyroïdie
 - qui ont des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique ou chez qui il y a des facteurs de risque pouvant accroître le risque d'AVC hémorragique.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

AERIUS® SINUS + ALLERGIES n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale grave.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement doit durer le moins longtemps possible et cesser une fois les symptômes disparus. On conseille de limiter la durée du traitement à environ 14 jours, car l'activité de la pseudoéphédrine diminue avec le temps.
- **AERIUS® SINUS + ALLERGIES** n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance hépatique ou rénale grave.
- Ne pas dépasser la dose ni la durée du traitement recommandées.
- Ne pas utiliser le médicament avec d'autres antihistaminiques et décongestionnants en vente libre.
- **AERIUS® SINUS + ALLERGIES** n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement.
- **AERIUS® SINUS + ALLERGIES** doit être utilisé quand on recherche les propriétés antihistaminiques, anti-allergiques et anti-inflammatoires de la desloratadine et la décongestion du nez et des sinus produite par la pseudoéphédrine.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Personnes de 12 ans et plus : La dose recommandée d'**AERIUS® SINUS + ALLERGIES** est d'un comprimé deux fois par jour, soit environ toutes les 12 heures.
- Une fois que la congestion des muqueuses des voies respiratoires supérieures s'est améliorée, on peut au besoin poursuivre le traitement par la desloratadine seule.

4.4 Administration

Le patient doit prendre le comprimé avec un grand verre d'eau sans l'écraser, le casser, ni le croquer. Il peut prendre le comprimé avec ou sans aliments.

4.5 Dose oubliée

Si le patient omet une dose, il peut la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre plus d'une dose par période de 12 heures.

5 SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage sont surtout de nature sympathomimétique. Ils peuvent aller de la dépression du SNC (sédation, apnée, baisse de la vigilance, cyanose, coma, collapsus cardiovasculaire) à la stimulation du SNC (insomnie, hallucinations, tremblements, convulsions) et peuvent être mortels. Les autres symptômes possibles sont notamment mal de tête, anxiété, difficulté de la miction, faiblesse et tension musculaires, euphorie, excitation, insuffisance respiratoire, arythmies cardiaques, tachycardie, palpitations, soif, transpiration, nausées, vomissements, douleur précordiale, étourdissements, acouphène, ataxie, vision trouble et hypertension ou hypotension. Chez les enfants, la stimulation du SNC et les symptômes atropiniques (sécheresse de la bouche, pupilles fixes et dilatées, bouffées congestives, hyperthermie et symptômes gastro-intestinaux) sont particulièrement probables. Certains patients peuvent présenter une psychose toxique accompagnée de délires et d'hallucinations.

Traitement : En cas de surdosage, on peut envisager les mesures habituelles pour éliminer toute substance qui n'a pas été absorbée. Un traitement symptomatique et d'appoint est recommandé. On peut tenter d'adsorber la substance active qui est toujours dans l'estomac en administrant du charbon activé en suspension dans l'eau. Effectuer un lavage gastrique avec une solution physiologique salée, surtout chez les enfants. Chez les adultes, on peut utiliser l'eau du robinet. Retirer autant du médicament que possible avant l'instillation suivante. La desloratadine n'est pas éliminée par l'hémodialyse et on ne sait pas si elle peut être éliminée par la dialyse péritonéale. Après le traitement d'urgence, poursuivre la surveillance médicale du patient.

L'administration d'une dose d'AERIUS (desloratadine) de 45 mg par jour (neuf fois la dose clinique) pendant dix jours n'a pas produit d'allongement statistiquement ou cliniquement significatif de l'intervalle QTc. La variation moyenne de l'intervalle QTc a été de 0,3 ms avec le placebo et 4,3 ms avec la desloratadine ($p = 0,09$; limite inférieure de l'intervalle de confiance [LIIC] = -0,6; limite supérieure de l'intervalle de confiance [LSIC] = 8,7).

Le traitement du surdosage par la pseudoéphédrine est symptomatique et d'appoint. On ne doit pas utiliser de stimulants (analeptiques). On peut maîtriser l'hypertension en administrant un alpha-bloquant et la tachycardie en administrant un bêta-bloquant. Les barbituriques à courte durée d'action, le diazépam ou le paraldéhyde peuvent être administrés pour la maîtrise des crises d'épilepsie. L'hyperpyrexie, surtout chez les enfants, peut exiger un traitement par un bain à l'éponge à l'eau tiède ou l'utilisation d'une couverture hypothermique. L'apnée est traitée par une assistance respiratoire.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/ concentrations/teneurs/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération prolongée à 2,5 mg de desloratadine et 120 mg de sulfate de pseudoéphédrine	Acide citrique anhydre, acide stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, colorant (bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium), dioxyde de silicone, édétate disodique, hypromellose, povidone et stéarate de magnésium

Un comprimé contient 2,5 mg de desloratadine dans la couche à libération immédiate bleue et 120 mg de sulfate de pseudoéphédrine, USP, dans la couche à libération prolongée blanche.

Les comprimés sont ovales et compte deux couches, soit une bleue qui est marquée « D12 » et une blanche.

Les comprimés AERIUS® SINUS + ALLERGIES sont présentés dans une plaquette alvéolée composée d'un film plastifié et d'un opercule métallique. La plaquette est dans un emballage en carton.

Emballages de 10, 20 et 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Ne pas dépasser la dose ni la durée du traitement recommandées.

Ne pas utiliser le médicament avec d'autres antihistaminiques et décongestionnants en vente libre.

Appareil cardiovasculaire

La prudence s'impose en présence d'une maladie cardiovasculaire et d'une hypertension artérielle. En cas d'hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou d'arythmies cardiaques, on doit mettre un terme au traitement.

Dépendance et tolérance

Comme d'autres stimulants du système nerveux central (SNC), le sulfate de pseudoéphédrine est associé à un risque d'abus. Les doses élevées peuvent finir par être toxiques. La prise continue peut entraîner une tolérance et accroître le risque de surdosage. L'abandon rapide du traitement peut causer une dépression.

Système endocrinien et métabolisme

La prudence s'impose en présence de diabète sucré.

Appareil digestif

La prudence s'impose en présence d'un ulcère gastroduodéal sténosant et d'une obstruction pyloroduodénale.

Appareil génito-urinaire

La prudence s'impose en présence d'une hypertrophie de la prostate ou d'une obstruction du col vésical.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité d'AERIUS® SINUS + ALLERGIES chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique et, faute de données suffisantes, on ne peut faire de recommandations posologiques appropriées chez eux. Ce produit mixte n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance hépatique (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Au cours d'une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique (7,5 mg) de desloratadine, l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) moyennes ont été de jusqu'à 2,4 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave que chez les sujets en bonne santé. Des sujets présentant une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique modérée ont reçu 5 mg de desloratadine par jour pendant dix jours. Chez les insuffisants hépatiques, l'exposition à la desloratadine (ASC) pouvait être jusqu'à trois fois plus élevée que chez les sujets en bonne santé, mais on ne considère pas que ces résultats ont une portée clinique.

Système nerveux

La desloratadine doit être administrée avec prudence en présence d'antécédents médicaux ou familiaux de convulsions. Les jeunes enfants sont en particulier prédisposés à présenter de nouvelles convulsions avec la desloratadine. Les professionnels de la santé doivent envisager de mettre fin au traitement chez les patients qui présentent un épisode de convulsions pendant le traitement par desloratadine.

On doit abandonner le traitement en cas de nausées ou de tout autre signe neurologique (tel que mal de tête ou aggravation du mal de tête).

Fonction visuelle

La prudence s'impose en présence d'un glaucome ou d'une augmentation de la pression intra-oculaire.

Considérations périopératoires

Si un patient doit subir une chirurgie, on doit abandonner le traitement 24 heures avant l'anesthésie.

Fonction rénale

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité d'AERIUS® SINUS + ALLERGIES chez les patients qui présentent une insuffisance rénale et, faute de données suffisantes, on ne peut faire de

recommandations posologiques appropriées chez eux. Ce produit mixte n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance rénale (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Au cours d'une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique (7,5 mg) de desloratadine, chez des sujets (n = 25) présentant un degré quelconque d'insuffisance rénale (légère, modérée, grave ou exigeant une hémodialyse), l'ASC médiane de la desloratadine a été de 1,2 à 2,5 fois plus grande et les variations des concentrations de 3-hydroxydesloratadine ont été minimales. On ne considère toutefois pas que ces résultats ont une portée clinique.

Appareil cutané

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), une forme de réaction cutanée grave, peut se manifester dans certains cas isolés avec les produits contenant de la pseudoéphédrine. Si des signes et des symptômes tels que de petites pustules (généralisées), d'érythème ou de fièvre se manifestent soudainement, les patients doivent cesser de prendre le médicament.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On n'a pas déterminé si AERIUS® SINUS + ALLERGIES pouvait être utilisé en toute innocuité pendant la grossesse. La pseudoéphédrine réduit le débit sanguin chez la mère. AERIUS® SINUS + ALLERGIES n'est pas recommandé pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Comme la desloratadine et la pseudoéphédrine passent toutes les deux dans le lait maternel, AERIUS® SINUS + ALLERGIES n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 12 ans) : Faute de données sur son innocuité et son efficacité, AERIUS® SINUS + ALLERGIES n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le nombre de patients de 65 ans et plus traités par AERIUS® SINUS + ALLERGIES était insuffisant pour qu'on puisse se faire une opinion cliniquement valable sur l'efficacité ou l'innocuité du médicament dans ce groupe d'âge. Les sympathomimétiques sont plus susceptibles d'entraîner des réactions indésirables chez les patients de 65 ans et plus. Ce produit mixte doit donc être utilisé avec prudence chez les patients de plus de 65 ans (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Les amines sympathomimétiques peuvent produire une stimulation du SNC accompagnée de crises d'épilepsie ou un collapsus cardiovasculaire accompagné d'une hypotension. Ces effets sont plus susceptibles de survenir chez les enfants et les patients âgés.

Athlètes : Les athlètes doivent savoir que la pseudoéphédrine peut produire des tests antidopage positifs.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

De très rares cas de réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie et de rash, ont été signalés depuis la commercialisation de la desloratadine. On a aussi signalé de très rares cas de tachycardie, de palpitations, d'hyperactivité psychomotrice, de crises d'épilepsie, de hausse des enzymes hépatiques, d'hépatite, de hausse de la bilirubine et de stimulation de l'appétit.

Le sulfate de pseudoéphédrine, comme d'autres amines sympathomimétiques, peut aussi causer une stimulation du SNC, une faiblesse musculaire, une oppression thoracique et une syncope.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Au cours de deux études de phase III avec répartition aléatoire, un total de 1 248 sujets de 12 ans et plus ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. L'innocuité a été évaluée chez tous les sujets. Le **Tableau 2** présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets.

Tableau 2 : Incidence des effets indésirables signalés par au moins 1 % des patients recevant les comprimés à libération prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES

	2,5 mg de DL/120 mg de SPE qd n = 414 (%)	5 mg de DL qd n = 412 (%)	120 mg de SPE bid n = 422 (%)
Appareil digestif			
Douleur abdominale	1	2	1
Anorexie	2	0	2
Constipation	2	0	1
Diarrhée	0	2	1
Dyspepsie	1	2	1
Nausées	2	1	3
Vomissements	0	1	0
Troubles généraux			
Mal de dos	1	1	1
Douleur thoracique	0	1	1
Fatigue	4	2	2

	2,5 mg de DL/120 mg de SPE qd n = 414 (%)	5 mg de DL qd n = 412 (%)	120 mg de SPE bid n = 422 (%)
Fièvre	1	1	0
Mal de tête	8	8	9
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques			
Palpitations	1	0	2
Tachycardie	1	0	1
Appareil locomoteur			
Arthralgie	1	1	1
Myalgie	1	2	1
Système nerveux			
Sécheresse de la bouche	8	2	8
Étourdissements	3	2	2
Hyperactivité psychomotrice	2	1	1
Troubles psychiatriques			
Agitation	1	0	1
Insomnie	10	3	13
Nervosité	1	0	3
Troubles du sommeil	1	0	2
Somnolence	3	4	2
Appareil reproducteur			
Dysménorrhée	0	1	0
Vaginite	0	1	0
Mécanisme de résistance			
Infection virale	2	2	2
Appareil respiratoire			
Toux	2	1	1
Épistaxis	1	1	1
Pharyngite	3	3	3
Sinusite	<1	1	3
Infection des voies respiratoires supérieures	0	2	2
Appareil urinaire			
Infection des voies urinaires	0	2	1
Vision			
Sécheresse oculaire	1	1	0

bid = deux fois par jour; DL = desloratadine; qd = 1 fois par jour; SPE = sulfate de pseudoéphédrine

Au cours de toutes les études cliniques menées, AERIUS® SINUS + ALLERGIES a été sûr et bien toléré. Au cours des études de phase III, l'incidence globale des effets indésirables a été

semblable dans les groupes traités par AERIUS® SINUS + ALLERGIES et dans ceux traités par la pseudoéphédrine, mais a été plus basse dans les groupes traités par la desloratadine. Les effets indésirables apparus sous traitement les plus courants d'AERIUS® SINUS + ALLERGIES ont été l'insomnie, le mal de tête et la sécheresse de la bouche.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Troubles de l'appareil cardiovasculaire : palpitations, contractions auriculaires prématurées

Troubles cutanés : prurit

Troubles digestifs : douleur abdominale, gastro-entérite, nausées, selles anormales

Troubles généraux : aggravation des maux de tête, frissons solennels

Troubles hépatobiliaires : hausse des enzymes hépatiques

Troubles du métabolisme et de la nutrition : glycosurie, hyperglycémie, soif

Troubles du système nerveux : hyperkinésies, bouffées de chaleur, confusion

Troubles ophtalmiques : vision trouble, sécheresse des yeux

Troubles psychiatriques : agitation, anxiété, irritabilité

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, trouble mictionnel, modification de la fréquence des mictions

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, irritation nasale, rhinite, rhinorrhée, sinusite, sécheresse de la gorge, hyposmie

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Aucune à signaler.

Données après la commercialisation

Aucune à signaler.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

De très rares cas de réactions d'hypersensibilité (y compris d'anaphylaxie et de rash), de tachycardie, de palpitations, d'hyperactivité psychomotrice, de crises d'épilepsie, de hausse des enzymes hépatiques, d'hépatite, de hausse de la bilirubine et de stimulation de l'appétit ont été signalés depuis la commercialisation de la desloratadine.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de sympathomimétiques et d'inhibiteurs réversibles de la MAO n'est pas recommandée. La prudence s'impose chez les patients traités par d'autres sympathomimétiques, dont décongestionnants, anorexigènes ou psychostimulants, ou par des

antihypertenseurs, des antidépresseurs tricycliques et d'autres antihistaminiques. La prudence s'impose aussi chez les patients qui prennent un dérivé digitalique.

Les antiacides augmentent le taux d'absorption du sulfate de pseudoéphédrine, tandis que le kaolin le réduit.

9.3 Interactions médicament-comportement

On n'a pas déterminé s'il y avait une interaction entre AERIUS® SINUS + ALLERGIES et l'alcool, mais au cours d'un essai de pharmacologie clinique, la prise de desloratadine avec de l'alcool n'a pas exacerbé les effets néfastes de l'alcool sur les performances.

Il n'y a pas eu d'études sur les effets d'AERIUS® SINUS + ALLERGIES sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Toutefois, au cours d'essais cliniques sur la capacité de conduire, on n'a pas observé de détérioration chez les patients recevant la desloratadine. On doit cependant dire aux patients que certaines personnes peuvent dans de rares cas présenter une somnolence pouvant nuire à leur capacité de conduire et d'utiliser des machines.

On ne s'attend pas à ce que le sulfate de pseudoéphédrine altère les performances psychomotrices.

9.4 Interactions médicament-médicament

On n'a pas mené d'études sur les interactions entre AERIUS® SINUS + ALLERGIES et d'autres produits médicinaux, mais des essais cliniques au cours desquels la desloratadine avait été administrée avec l'azithromycine, l'érythromycine, le kétoconazole, la fluoxétine ou la cimétidine n'ont pas mis en évidence d'interactions ayant une portée clinique.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs réversibles et irréversibles de la MAO	T	Peut entraîner un risque de vasoconstriction et d'augmentation de la tension artérielle	Sans objet
Sympathomimétiques	T	Peut entraîner de graves réactions hypertensives	Sans objet
Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide	T	Risque de vasoconstriction et d'augmentation de la tension artérielle	Sans objet
Dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine	T	Risque de vasoconstriction et d'augmentation de la tension artérielle	Sans objet
Vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants nasaux	T	Risque de vasoconstriction	Sans objet

Légende : É = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments n'ont pas eu d'effet important sur la biodisponibilité (C_{max} et ASC) de la desloratadine et de la pseudoéphédrine.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas déterminé s'il y avait des interactions entre AERIUS® SINUS + ALLERGIES et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On doit cesser d'administrer AERIUS® SINUS + ALLERGIES au moins 48 heures avant les tests cutanés, car les antihistaminiques peuvent réduire ou masquer les réactions positives à l'indicateur de réactivité cutanée.

Les athlètes doivent savoir que la pseudoéphédrine peut produire des tests antidopage positifs.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La desloratadine est un antihistaminique non sédatif à longue durée d'action qui exerce un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H1 périphériques de l'histamine et dont les effets anti-allergiques, antihistaminiques et anti-inflammatoires sont démontrés.

Le sulfate de pseudoéphédrine est le sel synthétique d'un des diastéréoisomères dextrogyres de l'éphédrine et est classé comme une amine sympathomimétique indirecte. Il produit un effet décongestionnant nasal après la prise par voie orale en raison de son action vasoconstrictrice; cet effet décongestionnant est graduel, mais soutenu, et favorise la contraction des muqueuses congestionnées des voies respiratoires supérieures.

Il n'y a pas eu d'études précliniques sur l'association desloratadine-sulfate de pseudoéphédrine. Toutefois, des données non cliniques révèlent que la desloratadine ne pose pas de risque particulier chez l'humain, selon des études classiques de pharmacologie d'innocuité, de toxicité chronique, de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction. L'absence de pouvoir cancérigène a été démontrée au cours d'études sur la desloratadine et la loratadine.

Un certain nombre d'études in vitro (portant principalement sur des cellules d'origine humaine) et in vivo ont démontré que la desloratadine avait, outre une activité antihistaminique, des effets anti-allergiques et anti-inflammatoires. Ces études ont montré que la desloratadine inhibe le vaste ensemble d'événements qui déclenche et propage l'inflammation allergique, soit :

- la libération de cytokines pro-inflammatoires, y compris l'IL-4, l'IL-6, l'IL-8 et l'IL-13
- la libération d'importantes chimiokines pro-inflammatoires, comme RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*)
- la production d'anions superoxydes par les polynucléaires neutrophiles activés
- l'adhésion et le chimiotactisme des éosinophiles

- l'expression des molécules d'adhésion cellulaire, comme la sélectine P
- la libération d'histamine, d'une prostaglandine (PGD2) et d'un leucotriène (LTC4) dépendant de l'IgE
- la réaction allergique bronchoconstrictrice aiguë et la toux allergique.

La desloratadine a une très grande spécificité pour les récepteurs H1 de l'histamine. Cette sélectivité, de concert avec la faible diffusion dans le système nerveux central (SNC), explique qu'elle ait eu peu ou pas d'effets sédatifs au cours des essais cliniques. L'activité antimuscarinique est importante selon les études *in vitro*, mais elle ne semble pas être pertinente *in vivo*, des effets anticholinergiques n'étant observés qu'à des doses très élevées et dépassant nettement la dose antihistaminique.

Les résultats d'une étude sur la diffusion tissulaire du médicament radiomarqué chez le rat et d'une étude sur la liaison du radioligand aux récepteurs H1 chez le cobaye ont montré que la desloratadine ne traversait pas facilement la barrière hémato-encéphalique.

10.2 Pharmacodynamie

Après son administration par voie orale, la desloratadine exerce un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H₁ périphériques de l'histamine, car elle ne diffuse pas facilement dans le système nerveux central. Selon les données sur la liaison aux récepteurs, à une concentration de 2 à 3 ng/mL, la desloratadine a une interaction importante avec les récepteurs H₁ humains de l'histamine. *In vitro*, la desloratadine a inhibé la libération d'histamine par les mastocytes humains.

Le sulfate de pseudoéphédrine est un sympathomimétique qui exerce surtout une activité α -adrénergique. Il a aussi un effet sympathomimétique indirect, surtout en raison de la libération de médiateurs adrénergiques par les terminaisons nerveuses postganglionnaires. L'administration par voie orale de la dose recommandée de pseudoéphédrine peut causer d'autres effets sympathomimétiques, tels qu'augmentation de la tension artérielle, tachycardie ou manifestations de la stimulation du SNC.

Pharmacodynamie chez l'humain

Boule d'œdème et érythème : La desloratadine à 5 mg s'est révélée nettement plus efficace que le placebo, comme l'a démontré la réduction à toutes les évaluations (1^{er}, 7^e, 14^e, 21^e et 28^e jours) des boules d'œdème et de l'érythème causés par l'histamine. Aucun signe de tachyphylaxie n'a été observé pendant la période d'administration de 28 jours.

Effets sur l'intervalle QTc : Au cours des essais cliniques sur les comprimés à libération prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES, on a fait un ECG au départ et d'une à trois heures après l'administration de la dernière dose. La majorité des ECG ont été normaux tant au début qu'à la fin des essais. Il n'y a pas eu de variations cliniquement significatives d'aucun des paramètres ECG, y compris l'intervalle QTc, après le traitement par les comprimés à libération prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES. La fréquence ventriculaire a augmenté de 7,1 bpm chez les patients traités par les comprimés à libération prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES, de 6,4 bpm chez

les patients traités par la pseudoéphédrine et de 3,2 bpm chez les patients traités par la desloratadine seule.

Effets sur l'intervalle QTc : Au cours des essais cliniques sur les comprimés à libération prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES, on a fait un ECG au départ et d'une à trois heures après l'administration de la dernière dose. La majorité des ECG ont été normaux tant au début qu'à la fin des essais. Il n'y a pas eu de variations cliniquement significatives d'aucun des paramètres ECG, y compris l'intervalle QTc, après le traitement par les comprimés à libération prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES. La fréquence ventriculaire a augmenté de 7,1 bpm chez les patients traités par les comprimés à libération prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES, de 6,4 bpm chez les patients traités par la pseudoéphédrine et de 3,2 bpm chez les patients traités par la desloratadine seule.

Pharmacodynamie cardiovasculaire : Pour confirmer l'innocuité cardiovasculaire d'AERIUS (desloratadine), on a mené une étude sur les effets électrocardiographiques de la desloratadine auprès de sujets (n = 24) ayant reçu 45 mg de desloratadine (neuf fois la dose clinique) une fois par jour pendant dix jours. Le critère d'évaluation primaire de cette étude était la différence entre les valeurs de départ (jour -1) et celles obtenues le 10^e jour (valeurs maximales) pour ce qui est de la fréquence ventriculaire maximale et des intervalles PR, QRS, QT et QTc. À une dose neuf fois plus élevée que la dose clinique proposée, il n'y a pas eu d'allongement statistiquement ou cliniquement significatif de l'intervalle QTc. Les variations moyennes de l'intervalle QTc ont respectivement été de 0,3 ms et 4,3 ms avec le placebo et la desloratadine (p = 0,09; limite inférieure de l'intervalle de confiance (LIIC) = -0,6; limite supérieure de l'intervalle de confiance (LSIC) = 8,7). On doit souligner qu'au cours d'une étude distincte portant sur l'administration pendant 14 jours de doses multiples et croissantes d'AERIUS (de jusqu'à 20 mg/jour), il n'y a pas eu d'effets cardiovasculaires statistiquement ou cliniquement significatifs.

Pharmacodynamie psychomotrice : Une somnolence nuisant aux performances psychomotrices a été associée aux antihistaminiques de première génération. L'ingestion concomitante d'alcool et de ces antihistaminiques a altéré encore davantage les performances psychomotrices. Au cours de l'étude clinique ci-dessus, qui a porté sur une dose d'AERIUS de 45 mg, il n'y a pas eu de cas de somnolence.

Au cours d'une étude distincte à double insu, contrôlée par placebo et avec répartition aléatoire et quadruple permutation ayant porté sur l'administration d'une seule dose, 25 volontaires en bonne santé ont reçu 7,5 mg de desloratadine avec du jus, 7,5 mg de desloratadine avec du jus contenant de l'alcool, un comprimé placebo avec du jus contenant de l'alcool ou un comprimé placebo avec du jus. Il n'y a pas eu de différence significative pour ce qui est des résultats des tests psychomoteurs entre le groupe traité par la desloratadine et le groupe recevant le placebo, que le traitement ait été administré seul ou avec de l'alcool. Au cours d'une étude sur AERIUS (desloratadine), on n'a pas observé d'effets sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Au cours d'une étude distincte menée auprès de volontaires en bonne santé ayant reçu une dose unique de 5 mg de desloratadine, on n'a pas observé d'effets sur les mesures habituelles des performances en cabine.

10.3 Pharmacocinétique

La desloratadine a été très bien absorbée (plus de 90 %) après son administration par voie orale à des animaux de laboratoire et à des humains. Chez les animaux de laboratoire, une estimation exacte de l'exposition à la desloratadine n'a été possible qu'à de faibles doses, la période de prélèvement des échantillons plasmatiques (de 0 à 24 h) n'ayant pas permis une détermination exacte de l'ASC_{0-∞}. Chez le rat et le singe, la Cl/F de la desloratadine a baissé en fonction de la durée d'administration, mais chez l'humain, la Cl/F de la desloratadine a été la même après l'administration d'une seule ou de multiples doses. On ne sait pas pourquoi la Cl/F varie chez le rat et le singe. Dans toutes les espèces, l'exposition à la desloratadine a été plus grande après l'administration de desloratadine qu'après celle d'une dose équivalente (en mg/kg ou en mg) de loratadine.

Les faibles quantités de desloratadine récupérées dans l'urine et les fèces indiquent que chez les animaux de laboratoire et chez l'humain (métaboliseurs normaux), l'élimination de la desloratadine du plasma se fait par voie métabolique.

On a étudié le profil métabolique de la desloratadine, de la loratadine et de leurs métabolites *in vivo* et *in vitro* chez des animaux de laboratoire et chez l'humain. Les voies métaboliques de la desloratadine ont été les mêmes dans chaque espèce après l'administration de desloratadine et de loratadine marquées au ¹⁴C. Les principales voies métaboliques de la desloratadine font intervenir l'hydroxylation en position 3, 5 ou 6. Tous les métabolites de la desloratadine retrouvés dans le plasma et les excréta chez l'humain après l'administration de desloratadine ou de loratadine ont aussi été retrouvés chez au moins une des espèces à l'étude en phase préclinique.

Les principaux métabolites (> 5 %) de la desloratadine chez l'humain étaient présents dans toutes les espèces (souris, rat, lapin, singe) après l'exposition à la desloratadine et à la loratadine. L'hydroxylation se faisait surtout en positions 5 et 6 chez les animaux de laboratoire et en position 3 chez l'humain.

Pharmacocinétique chez l'humain

Liaison aux protéines : La liaison *in vitro* de la desloratadine aux protéines plasmatiques humaines, déterminée par ultrafiltration, est de 82,8 à 87,2 % pour une gamme de concentrations de 5 à 400 ng/mL. Compte tenu de ce degré de liaison aux protéines (fraction libre de 13 %), on ne croit pas que les interactions attribuables au délogement soient d'importance clinique.

Effet des aliments : Au cours d'un essai croisé sur une dose unique d'AERIUS® SINUS + ALLERGIES, les aliments n'ont pas eu d'effet significatif sur le devenir de la desloratadine ou du sulfate de pseudoéphédrine.

Une autre étude a montré que le jus de pamplemousse ne modifiait pas le devenir de la desloratadine.

Interactions médicament-médicament : On n'a pas mené d'études sur les interactions entre AERIUS® SINUS + ALLERGIES et d'autres médicaments. On a mené deux études contrôlées par placebo et avec répartition aléatoire, double permutation et tiers aveugle sur l'administration de doses multiples (10 jours) pour caractériser les effets du kétoconazole (n = 24) et de l'érythromycine (n = 24), des inhibiteurs du CYP 3A4, sur les paramètres pharmacocinétiques et l'innocuité cardiovasculaire d'AERIUS (desloratadine à 5 mg).

On a mené une troisième étude (n = 90) de plan semblable, sauf pour la comparaison en groupes parallèles, sur l'effet de l'azithromycine – un antibiotique du groupe des azalides qui inhibe également le CYP 3A4 – sur les paramètres pharmacocinétiques et la pharmacodynamie cardiovasculaire d'AERIUS (desloratadine à 5 mg).

On a mené deux autres études sur l'administration de doses multiples avec répartition aléatoire et en groupes parallèles sur l'effet de la cimétidine (n = 36) et de la fluoxétine (n = 54) sur les paramètres pharmacocinétiques et la pharmacodynamie cardiovasculaire d'AERIUS (desloratadine à 5 mg).

L'administration concomitante de kétoconazole et de desloratadine a augmenté la C_{max} et l'ASC de la desloratadine de 29 % et 21 %, respectivement, et celles de la 3-OH-DL, de 77 % et 110 %, respectivement. L'érythromycine a augmenté la C_{max} et l'ASC de la desloratadine de 24 % et 14 %, respectivement, et celles de la 3-OH-DL, de 43 % et 40 %, respectivement. L'azithromycine a augmenté la C_{max} et l'ASC de la desloratadine de 15 % et 5 %, respectivement, et celles de la 3-OH-DL, de 15 % et 4 %, respectivement. Comme, au cours de ces études, rien n'a donné à penser que le profil d'innocuité de la desloratadine avait été modifié, on considère que ces augmentations des concentrations plasmatiques sont sans portée clinique. Le kétoconazole a produit une hausse des concentrations plasmatiques de desloratadine légère et moins importante que celles de loratadine. Ces données laissent entendre que la desloratadine est moins susceptible d'interagir avec les inhibiteurs du CYP 3A4. La similitude des concentrations d'érythromycine au cours de cette étude et d'études antérieures donne à penser qu'il est peu probable que la desloratadine inhibe le métabolisme des substrats du CYP 3A4, qui représentent au moins 50 % des médicaments actuellement sur le marché. La fluoxétine n'a pas modifié l'ASC de la desloratadine, mais en a augmenté la C_{max} de 15 %. La C_{max} et l'ASC de la 3-OH-DL ont augmenté respectivement de 17 % et 13 %. La cimétidine a augmenté la C_{max} et l'ASC de la desloratadine de 12 % et 19 %, respectivement, et réduit celles de la 3-OH-DL de 11,2 % et 2,8 %, respectivement.

Des ECG en série n'ont pas fait ressortir de variations statistiquement ou cliniquement significatives des intervalles QT_c . La variation moyenne de l'intervalle QT_c a été de 5,4 ms pour l'association kétoconazole-desloratadine et 2,3 ms pour l'association desloratadine-placebo ($p = 0,14$; LIIC = -7,3; LSIC = 11). La variation moyenne de l'intervalle QT_c a été de 9,8 ms pour l'association érythromycine-desloratadine et 7,8 ms pour l'association desloratadine-placebo ($p = 0,53$; LIIC = -8,4; LSIC = 4,5). La variation moyenne de l'intervalle QT_c a été de -4,2 ms pour l'association desloratadine-azithromycine et -6,3 ms pour l'association desloratadine-placebo ($p = 0,61$).

En raison des graves cas d'arythmie cardiaque associés à la prise de certains antihistaminiques, on a procédé à une évaluation minutieuse et exhaustive de l'innocuité cardiovasculaire de la desloratadine. Les nombreuses années d'expérience clinique de la loratadine et, indirectement, de la desloratadine, montrent que la desloratadine n'a pas été associée à l'arythmie ventriculaire. Les études menées sur le rat, le cobaye et le singe avec des doses de desloratadine équivalant à plusieurs fois la dose clinique ont confirmé l'absence d'effet sur d'importantes composantes de l'ECG, comme l'intervalle PR, l'intervalle QRS et l'intervalle QTc. D'autres études sur les canaux potassiques cardiaques, dont l'important canal HERG, n'ont mis en évidence aucun effet à une concentration de desloratadine de 1 micromolaire, laquelle dépasse largement la concentration plasmatique thérapeutique.

Absorption

Au cours d'une étude pharmacocinétique sur une dose unique d'AERIUS® SINUS + ALLERGIES, le délai moyen d'obtention de la concentration plasmatique maximale (t_{max}) de desloratadine a été d'environ quatre à cinq heures après la prise et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique-temps moyennes ont respectivement été d'environ 1,09 ng/mL et 31,6 ng•h/mL. Pour la pseudoéphédrine, le t_{max} moyen a été de six à sept heures après la prise et la C_{max} et l'ASC moyennes, d'environ 263 ng/mL et 4 588 ng•h/mL, respectivement. Les aliments n'ont pas modifié la biodisponibilité (C_{max} et ASC) de la desloratadine ou de la pseudoéphédrine.

Après l'administration par voie orale des comprimés à libération prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES deux fois par jour pendant 14 jours chez des volontaires en bonne santé normaux, l'état d'équilibre des concentrations de desloratadine, de 3-hydroxydesloratadine et de pseudoéphédrine a été atteint le 10^e jour. À l'état d'équilibre, la C_{max} plasmatique et l'ASC_{0-12 h} moyennes de la desloratadine ont respectivement été d'environ 1,7 ng/mL et 16 ng•h/mL. À l'état d'équilibre, la C_{max} plasmatique et l'ASC_{0-12 h} moyennes de la pseudoéphédrine ont respectivement été de 459 ng/mL et 4 658 ng•h/mL. La similitude de l'ASC et de la C_{max} de la desloratadine et du sulfate de pseudoéphédrine de 0 à 12 heures et de 12 à 24 heures après la prise témoigne de l'absence de variation diurne.

Une autre étude pharmacocinétique a révélé que les aliments, dont le jus de pamplemousse, n'avaient aucun effet sur la biodisponibilité (C_{max} et ASC) de la desloratadine.

Distribution

La desloratadine est modérément liée (dans une proportion de 83 à 87 %) aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines de la desloratadine et de la 3-hydroxydesloratadine n'a pas été modifiée en présence d'une insuffisance rénale.

Métabolisme

La desloratadine est fortement métabolisée. Les résultats de la détermination du profil métabolique indiquent que l'hydroxylation de la desloratadine en 3-hydroxydesloratadine (3-OH-DL) et sa glucuroconjugaison subséquente est la principale voie du métabolisme de la desloratadine. Comme on ne sait pas encore quelle enzyme est responsable du métabolisme de la desloratadine, on ne peut écarter totalement la possibilité de certaines interactions avec

d'autres médicaments. Des études *in vivo* avec des inhibiteurs particuliers du CYP 3A4 et du CYP 2D6 ont révélé que ces enzymes ne jouaient pas un rôle important dans le métabolisme de la desloratadine. La desloratadine n'inhibe pas le CYP 3A4 ni le CYP 2D6 et ces enzymes ne sont ni des substrats, ni des inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Des données tirées d'études de pharmacologie clinique ont révélé que certains adultes et enfants de la population générale produisent moins de 3-hydroxydesloratadine. Au cours d'essais pharmacocinétiques et cliniques menés auprès de sujets de 2 à 70 ans, 6 % des sujets ont été de mauvais métaboliseurs de la desloratadine et, chez eux, la concentration de desloratadine a été plus élevée (on qualifie de mauvais métaboliseur un sujet chez qui le rapport entre l'ASC de la 3-hydroxydesloratadine et celle de la desloratadine est de moins de 0,1 ou la demi-vie de la desloratadine dépasse 50 heures). Ces données n'ont pas fait ressortir de différence entre les divers groupes d'âge quant au nombre de mauvais métaboliseurs, mais ont montré qu'il y avait davantage de mauvais métaboliseurs chez les Noirs (18 %) que chez les Blancs (2 %) ou les Hispaniques (2 %). On a observé ce polymorphisme phénotypique chez 90 enfants et 440 adultes ayant participé aux études de pharmacologie. L'incidence du trait a été d'environ 8,6 % chez les adultes et 15,6 % chez les enfants. L'exposition à la desloratadine (ASC) associée au phénotype de mauvais métaboliseur a été bien caractérisée (environ 4 fois celle des métaboliseurs normaux) au cours d'études ayant porté sur une dose unique et est semblable chez les adultes et les enfants à diverses doses. Chez les enfants, l'ASC médiane a été de 31,9 (14 à 74) ng.h/mL chez les métaboliseurs normaux et 116 (72 à 210) ng.h/mL chez les mauvais métaboliseurs. Chez les adultes, elle a été respectivement de 33,5 (8,7 à 99) ng.h/mL et 139 (82 à 393) ng.h/mL. Chez les adultes caractérisés comme étant des mauvais métaboliseurs, on a démontré que l'exposition à la desloratadine (ASC) après l'administration de doses multiples était environ six fois plus grande que chez les métaboliseurs normaux. On n'a pas déterminé l'exposition à la desloratadine après l'administration de doses multiples chez les enfants. Le profil d'innocuité de la desloratadine chez les adultes et les enfants qui sont des mauvais métaboliseurs n'a pas été différent de celui observé dans la population générale.

Après l'administration de 5 mg de desloratadine par jour pendant 28 jours, on observe une accumulation environ deux fois plus importante de la desloratadine et de la 3-OH-DL, ce qui s'explique par la demi-vie de la desloratadine et de son métabolite actif ainsi que par la prise quotidienne unique. Cette accumulation n'a aucune portée clinique. La pharmacocinétique de la desloratadine et de la 3-OH-DL n'a pas été modifiée par l'administration du médicament une fois par jour pendant sept jours de suite.

Rien ne donne à penser qu'il y ait une accumulation du médicament ayant une portée clinique après l'administration d'AERIUS (5 à 20 mg) une fois par jour pendant 14 jours.

Élimination

Au cours d'une étude du bilan de masse chez l'humain, on a récupéré environ 87 % d'une dose de desloratadine marquée au ^{14}C sous forme de produits métaboliques répartis également entre l'urine et les fèces.

La demi-vie d'élimination moyenne de la pseudoéphédrine dépend du pH urinaire. Elle est d'environ 3 à 6 heures quand le pH urinaire est de 5 et de 9 à 16 heures quand il est de 8. La substance active et son métabolite sont éliminés dans l'urine; de 55 à 75 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée.

Populations et pathologies particulières

- **Enfants et adolescents** : Les comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES ne conviennent pas aux enfants de moins de 12 ans.
- **Personnes âgées** : Le nombre de patients de 65 ans et plus ($n = 10$) traités par les comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES était insuffisant pour qu'on puisse se faire une opinion cliniquement valable sur l'efficacité ou l'innocuité du médicament dans ce groupe d'âge.

Après l'administration de multiples comprimés AERIUS® (desloratadine), la C_{\max} et l'ASC moyennes de la desloratadine ont été 20 % plus grandes que chez les sujets plus jeunes (< 65 ans). Après la prise par voie orale, la clairance corporelle totale (CL/F) était semblable dans les deux groupes d'âge après normalisation en fonction du poids corporel. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la desloratadine a été de 33,7 heures chez les sujets de moins de 65 ans. Les paramètres pharmacocinétiques de la 3-hydroxydesloratadine n'ont pas semblé être différents chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes. Comme ces variations liées à l'âge ne sont pas susceptibles d'avoir une portée clinique, aucune modification de la posologie n'est recommandée chez les patients âgés.

- **Sexe** : Il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives entre les sexes pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques de la desloratadine, de la 3-hydroxydesloratadine ou de la pseudoéphédrine après l'administration de comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES. Chez des femmes traitées pendant 14 jours par les comprimés AERIUS®, la C_{\max} et l'ASC de la desloratadine ont respectivement été 10 % et 3 % plus grandes que chez les hommes. La C_{\max} et l'ASC de la 3-hydroxydesloratadine ont aussi respectivement été 45 % et 48 % plus grandes chez les femmes que chez les hommes. On ne considère toutefois pas que ces différences apparentes aient une portée clinique et, par conséquent, aucune modification de la posologie n'est recommandée.
- **Race** : On n'a pas mené d'études pour évaluer l'effet de la race sur les paramètres pharmacocinétiques des comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES. Après 14 jours de traitement par les comprimés AERIUS®, la C_{\max} et l'ASC de la desloratadine ont respectivement été 18 % et 32 % plus grandes chez les Noirs que chez les Blancs. Pour la 3-hydroxydesloratadine, il y a eu une réduction de 10 % de la

C_{max} et de l'ASC chez les Noirs par rapport aux Blancs. On ne considère pas que ces différences ont une portée clinique et, par conséquent, aucune modification de la posologie n'est recommandée.

Insuffisance hépatique : On n'a pas mené d'études sur les comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES ni sur la pseudoéphédrine auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique.

Après une dose unique de desloratadine administrée par voie orale, on a caractérisé les paramètres pharmacocinétiques chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 4), modérée (n = 4) ou grave (n = 4), selon la classification de Child-Pugh, et chez huit sujets qui avaient une fonction hépatique normale. L'ASC a été environ 2,4 fois plus grande chez les patients présentant une insuffisance hépatique, quelle qu'en soit la gravité, que chez les sujets normaux. La clairance orale apparente de la desloratadine chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave a respectivement été de 37 %, 36 % et 28 % de celle des sujets normaux. La demi-vie d'élimination moyenne de la desloratadine a été plus longue chez les insuffisants hépatiques. Pour ce qui est de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la 3-hydroxydesloratadine, il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre l'ensemble des insuffisants hépatiques et les sujets qui avaient une fonction hépatique normale.

Les comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES ne sont pas recommandés en présence d'une insuffisance hépatique grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- **Insuffisance rénale :** On n'a pas mené d'études sur les comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES auprès de patients atteints d'insuffisance rénale.

Après une dose unique de 7,5 mg de desloratadine, on a caractérisé les paramètres pharmacocinétiques chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 7; clairance de la créatinine de 51 à 69 mL/min/1,73 m²), modérée (n = 6; clairance de la créatinine de 34 à 43 mL/min/1,73 m²) ou grave (n = 6; clairance de la créatinine de 5 à 29 mL/min/1,73 m²) ou qui étaient hémodialysés (n = 6). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, la C_{max} et l'ASC médianes ont respectivement été 1,2 et 1,9 fois plus grandes que chez les sujets qui avaient une fonction rénale normale. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave ou hémodialysés, la C_{max} et l'ASC ont respectivement été 1,7 et 2,5 fois plus grandes. Les concentrations de 3-hydroxydesloratadine ont été très peu modifiées. La desloratadine et la 3-hydroxydesloratadine ont été faiblement éliminées par l'hémodialyse. L'insuffisance rénale n'a pas modifié la liaison aux protéines plasmatiques de la desloratadine et de la 3-hydroxydesloratadine.

La majeure partie de la pseudoéphédrine est éliminée dans l'urine sous forme inchangée, le reste semblant être métabolisé par le foie. Il peut donc y avoir une accumulation de pseudoéphédrine chez les insuffisants rénaux.

Les comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES ne sont pas recommandés en présence d'une insuffisance rénale grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Température et humidité

- Conserver entre 15 et 30 °C.
- Ne pas exposer à une humidité excessive.
- Ne pas exposer à la lumière.

Autres

Conserver en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Laisser la plaquette alvéolée dans son emballage en carton.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

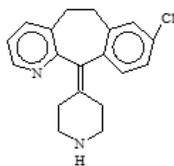
Substance pharmaceutique (1 sur 2)

Dénomination commune : desloratadine

Nom chimique : 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-pipéridinylidène)-5 H-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₁₉ClN₂, 310,8

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : poudre de couleur blanche à blanc cassé

Solubilité :	éthanol	> 100 mg/mL (franchement soluble)
	chlorure de méthylène	> 100 mg/mL (franchement soluble)
	méthanol	> 100 mg/mL (franchement soluble)
	octanol	> 100 mg/mL (franchement soluble)
	HCl 0,1 N	39,7 mg/mL (soluble)
	DMSO	24,5 mg/mL (soluble)
	eau	0,1 mg/mL (très peu soluble)
	tampon phosphate de pH 7,4	1,5 mg/mL (peu soluble)
	NaOH 0,1 N	< 0,1 mg/mL (pratiquement insoluble)

Valeurs de pKa :	groupe fonctionnel pyridine	4,2
	groupe fonctionnel pipéridine	9,7

Coefficient de partition :		log K _{o/w}
	n-octanol/HCl 0,1 N	-2,27
	n-octanol/tampon de pH 3	-1,44
	n-octanol/tampon de pH 6	0,342
	n-octanol/tampon de pH 7	1,02
	n-octanol/tampon de pH 8	0,944

Point de fusion : forme I 156,0 à 157,5 °C

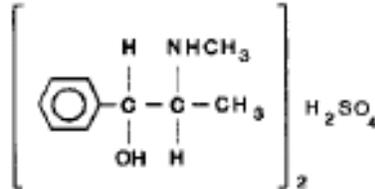
Substance pharmaceutique (2 sur 2)

Dénomination commune : sulfate de pseudoéphédrine

Nom chimique : Sulfate de l'(α S)- α -[(1S)-1-(méthylamino)éthyl]benzène-méthanol, (sel 1:2)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$, 428,54

Formule développée :



Propriétés physicochimiques: Le sulfate de pseudoéphédrine est un solide cristallin hygroscopique incolore ou une poudre cristalline hygroscopique blanche pratiquement inodore et au goût amer. Il est très soluble dans l'alcool et modérément soluble dans l'éther.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

On a évalué l'efficacité et l'innocuité cliniques des comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES (comprimés à libération prolongée de desloratadine et de sulfate de pseudoéphédrine) au cours de deux essais cliniques multicentriques, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles menés pendant deux semaines auprès de 1 248 patients de 12 à 78 ans atteints de rhinite allergique saisonnière; 414 des sujets ont reçu les comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES. Les sujets de ces études ont été répartis au hasard pour recevoir pendant deux semaines un comprimé à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES deux fois par jour, un comprimé AERIUS® à 5 mg une fois par jour ou un comprimé à 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée deux fois par jour. Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était le score réflexif – déterminé par le patient deux fois par jour au moyen d'une échelle de quatre points (0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré et 3 = grave) – pour quatre symptômes nasaux (rhinorrhée, embarras de la respiration nasale/congestion nasale, démangeaisons nasales et éternuements) et quatre symptômes non nasaux (prurit/sensation de brûlure oculaires, larmolement, rougeur des yeux et prurit des oreilles/du palais). Au cours des deux essais, pendant les deux semaines de traitement, l'efficacité antihistaminique des comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES, selon le score total des symptômes excluant la congestion nasale, a été significativement plus grande que celle de la pseudoéphédrine seule, et l'effet décongestionnant des comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES, selon la mesure de l'embarras de la respiration nasale/la congestion nasale, a été significativement plus grand que celui de la desloratadine seule. Le Tableau 4 – Résumé des études sur l'efficacité et l'innocuité d'AERIUS® SINUS + ALLERGIES chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière présente un résumé des essais cliniques. Les résultats correspondant au critère primaire d'évaluation de l'efficacité figurent aux Tableau 5 et Tableau 6.

Tableau 4 – Résumé des études sur l’efficacité et l’innocuité d’AERIUS® SINUS + ALLERGIES chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
P00355	Étude multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire, en groupes parallèles et contrôlée par substance active	AERIUS® SINUS + ALLERGIES bid, 5 mg de desloratadine qd ou 120 mg de sulfate de pseudoéphédrine bid par voie orale pendant 15 jours	598	12 à 76 ans	Hommes : 224 Femmes : 374
P00362	Étude multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire, en groupes parallèles et contrôlée par substance active	AERIUS® SINUS + ALLERGIES bid, 5 mg de desloratadine qd ou 120 mg de sulfate de pseudoéphédrine bid par voie orale pendant 15 jours	650	12 à 78 ans	Hommes : 221 Femmes : 429

14.2 Résultats des essais

Tableau 5 – Résultats pour le critère d'évaluation primaire de l'étude P00355 : variations des symptômes au cours d'un essai clinique de deux semaines mené auprès de patients atteints de rhinite allergique saisonnière

Groupe de traitement (n)	Moyenne au départ*	Variation par rapport au départ (%)**	Comparaison entre AERIUS® SINUS + ALLERGIES et ses constituants*** (valeur p)
Score total des symptômes (sauf la congestion nasale)			
Comprimé à libération prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES bid (199)	14,18	-6,54 (-46,0)	-
Comprimé de desloratadine, 5 mg qd (197)	14,82	-5,09 (-33,5)	p < 0,001
Comprimé de pseudoéphédrine, 120 mg bid (197)	14,06	-5,07 (-35,9)	p < 0,001
Embarras de la respiration nasale/congestion nasale			
Comprimé à libération prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES bid (199)	2,47	-0,93 (-37,4)	-
Comprimé de desloratadine, 5 mg qd (197)	2,50	-0,66 (-26,7)	p < 0,001
Comprimé de pseudoéphédrine, 120 mg bid (197)	2,46	-0,75 (-31,2)	p = 0,006

* Pour que les sujets soient admissibles, il fallait que la somme des scores réflexifs inscrits deux fois par jour dans un journal pendant les trois jours précédant le début de l'étude et le matin de la consultation initiale soit de 43 pour le score total des symptômes nasaux (somme des scores de la rhinorrhée, de l'embarras de la respiration nasale/la congestion nasale, démangeaisons nasales et éternuements) et de 35 pour le score total des symptômes non nasaux (somme des scores du prurit/de la sensation de brûlure oculaires, du larmoiement, de la rougeur des yeux et du prurit des oreilles/du palais), et que le score individuel de l'embarras de la respiration nasale/la congestion nasale et de la rhinorrhée soit de 14. Le score de chaque symptôme était déterminé au moyen d'une échelle de gravité de quatre points (0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré et 3 = grave).

** Réduction moyenne du score pendant les deux semaines de traitement

Tableau 6 – Résultats pour le critère d'évaluation primaire de l'étude P00362 : variations des symptômes au cours d'un essai clinique de deux semaines mené auprès de patients atteints de rhinite allergique saisonnière

Groupe de traitement (n)	Moyenne au départ*	Variation par rapport au départ (%)**	Comparaison entre AERIUS® SINUS + ALLERGIES et ses constituants*** (valeur p)
Score total des symptômes (sauf la congestion nasale)			
Comprimé à libération prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES bid (213)	15,19	-6,65 (-43,0)	-
Comprimé de desloratadine, 5 mg qd (212)	14,66	-5,35 (-36,1)	p = 0,001
Comprimé de pseudoéphédrine, 120 mg bid (221)	14,86	-5,28 (-35,4)	p < 0,001
Embarras de la respiration nasale/congestion nasale			
Comprimé à libération prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES bid (214)	2,55	-0,92 (-36,0)	-
Comprimé de desloratadine, 5 mg qd (213)	2,56	-0,73 (-28,9)	p = 0,005
Comprimé de pseudoéphédrine, 120 mg bid (221)	2,56	-0,83 (-31,8)	p = 0,167

* Pour que les sujets soient admissibles, il fallait que la somme des scores réfectifs inscrits deux fois par jour dans un journal pendant les trois jours précédant le début de l'étude et le matin de la consultation initiale soit de 43 pour le score total des symptômes nasaux (somme des scores de la rhinorrhée, de l'embarras de la respiration nasale/la congestion nasale, démangeaisons nasales et éternuements) et de 35 pour le score total des symptômes non nasaux (somme des scores du prurit/de la sensation de brûlure oculaires, du larmoiement, de la rougeur des yeux et du prurit des oreilles/du palais), et que le score individuel de l'embarras de la respiration nasale/la congestion nasale et de la rhinorrhée soit de 14. Le score de chaque symptôme était déterminé au moyen d'une échelle de gravité de quatre points (0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré et 3 = grave).

** Réduction moyenne du score pendant les deux semaines de traitement

AERIUS® SINUS + ALLERGIES a produit un soulagement significativement plus important de la rhinorrhée, de l'embarras de la respiration nasale/la congestion nasale, des démangeaisons nasales, des éternuements, du prurit/de la sensation de brûlure oculaires, du larmoiement, de la rougeur des yeux et du prurit des oreilles/du palais que l'un ou l'autre des constituants seul. La desloratadine et le sulfate de pseudoéphédrine ont tous les deux produit une réduction semblable de l'embarras de la respiration nasale/la congestion nasale (pas de différence statistiquement significative). De plus, les symptômes de rhinite ont été atténués dès le premier jour du traitement et les effets de la dose se sont maintenus pendant la durée de l'intervalle de 12 heures entre deux doses successives.

Il n'y a pas eu de différences significatives quant à l'efficacité des comprimés à action prolongée AERIUS® SINUS + ALLERGIES entre les sous-groupes de patients définis selon le sexe, l'âge et la race.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIQUE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Aucune étude de toxicologie non clinique n'a été menée sur la desloratadine en association au sulfate de pseudoéphédrine. Comme les animaux et les humains sont exposés à la desloratadine par le métabolisme de la loratadine, les études sur l'association loratadine-pseudoéphédrine démontrent aussi le profil d'innocuité non clinique de l'association desloratadine-pseudoéphédrine.

Toxicité aiguë de l'association loratadine-pseudoéphédrine

Au cours d'études sur la toxicité aiguë et d'une seule dose, le degré de toxicité du comprimé contenant l'association loratadine-sulfate de pseudoéphédrine a été faible. La DL₅₀ orale d'une seule dose a été d'environ 600 mg/kg chez la souris à environ 2 000 mg/kg chez le rat. Des macaques de Buffon ont toléré des doses uniques de jusqu'à 240 mg/kg.

Le comprimé contenant l'association loratadine-sulfate de pseudoéphédrine n'a pas été plus toxique que l'un ou l'autre de ses constituants et les effets observés ont en général été liés à la pseudoéphédrine.

Toxicité chronique de l'association loratadine-pseudoéphédrine

Le comprimé contenant l'association loratadine-sulfate de pseudoéphédrine a été administré par voie orale pendant trois mois chez le rat et le singe. Il a été bien toléré chez le rat à une dose de jusqu'à 200 mg/kg/jour, qui correspond à 40 fois la dose clinique maximale proposée. Chez le singe, des doses quotidiennes de jusqu'à 50 mg/kg/jour ont aussi été bien tolérées. Les graves effets toxiques observés chez le singe à une dose de 125 mg/kg/jour ont été attribués à la pseudoéphédrine.

Toxicité aiguë de la desloratadine

On a évalué la toxicité aiguë de la desloratadine administrée par voie orale (gavage) et par voie intrapéritonéale chez des rats Sprague-Dawley et des souris CD-1 de six semaines. Les valeurs estimatives de la DL₅₀ de la desloratadine administrée par voie orale et par voie intrapéritonéale ont été beaucoup plus élevées chez les rats et les souris que la dose de 5,0 mg de desloratadine par jour recommandée chez l'humain. La DL₅₀ orale chez les souris correspondait à 3 530 fois la dose quotidienne chez l'humain, et chez les rats, à au moins 5 490 fois la dose quotidienne chez l'humain. Les DL₅₀ intrapéritonéales chez les souris et les rats correspondaient respectivement à au moins 460 et au moins 680 fois la dose quotidienne chez l'humain.

Au cours d'une étude sur la tolérance de doses croissantes administrées par voie orale (gavage) à des jeunes macaques de Buffon adultes, des doses de 23,5 mg/kg et plus chez les mâles et de 93,75 mg/kg et plus chez les femelles ont provoqué des vomissements environ 15 minutes et/ou jusqu'à trois heures après l'administration de la dose. La dose maximale qui n'a pas provoqué de vomissements chez les mâles (11,75 mg/kg) correspond toutefois à 118 fois la dose recommandée chez l'humain (0,10 mg de desloratadine/kg/jour) et produit une exposition systémique d'environ 92 fois celle produite chez l'humain, la moyenne arithmétique de la C_{max} étant de 4,0 ng/mL chez l'humain après l'administration d'une dose de desloratadine de 5,0 mg/jour.

Toxicité chronique de la desloratadine

On a mené des études de deux semaines, un mois et trois mois sur l'administration chez le rat de doses de desloratadine de jusqu'à 240 mg/kg (première étude pilote de deux semaines), 8 mg/kg (deuxième étude de deux semaines) et 120 mg/kg (études d'un et trois mois). L'exposition systémique à la desloratadine produite par l'administration d'une dose de 60 mg/kg est semblable à celle produite par l'administration d'une dose de loratadine de 120 mg/kg. Au cours de l'étude de trois mois, la dose sans effet a été d'entre 3 mg/kg (faible dose) et moins de 30 mg/kg et on a observé une mortalité dans les groupes recevant 30, 60 ou 120 mg/kg et dans le groupe témoin (120 mg de loratadine/kg). Il y a eu des modifications des selles considérées comme liées à l'effet anticholinergique des médicaments de cette classe. Des modifications pathologiques cliniques sont survenues à des doses de desloratadine de 30 mg/kg ou plus (au moins 458 fois l'exposition systémique). Dans les organes/tissus cibles, on a surtout observé une vacuolisation correspondant à la phospholipidose, laquelle est souvent associée aux composés amphiphiles comme la desloratadine et la loratadine. On a observé une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires dans les groupes recevant 30 mg/kg ou plus de desloratadine ou 120 mg/kg de loratadine. On n'a pas observé de signe de phospholipidose dans le groupe recevant la dose de 3 mg/kg.

On a observé une nécrose des cellules tubulaires rénales et/ou une dilatation des tubules rénaux aux doses de desloratadine de 60 mg/kg ou plus (au moins 605 fois l'exposition systémique) et à la dose de loratadine de 120 mg/kg (au moins 663 fois l'exposition systémique à la desloratadine).

On a retrouvé des cylindres urinaires chez les mâles recevant 60 mg/kg de desloratadine ou 120 mg/kg de loratadine. Une dégénérescence des fibres musculaires, une fibrose musculaire et/ou des infiltrats mononucléaires dans les muscles sont survenus aux doses de desloratadine de 60 mg/kg ou plus et à la dose de loratadine de 120 mg/kg. On a observé des débris cellulaires dans les tubes séminifères des testicules à la dose de desloratadine de 60 mg/kg et à la dose de loratadine de 120 mg/kg.

On a observé une hypospermatogénèse chez au moins un des rats recevant 120 mg/kg de loratadine ou 30 mg/kg ou plus de desloratadine. Des débris cellulaires intraluminaux étaient présents dans les épидидymes des rats recevant la loratadine et de ceux recevant 30 mg/kg ou plus de desloratadine. Il y a eu une oligospermie dans les épидидymes d'un rat recevant 30 mg/kg de desloratadine, d'un autre rat recevant 60 mg/kg de desloratadine et de certains des rats recevant 120 mg/kg de desloratadine ou de loratadine. Il n'y a toutefois pas eu de

modifications testiculaires au cours de l'étude d'un mois à des doses de jusqu'à 120 mg/kg. De plus, ces modifications testiculaires correspondaient à celles déjà observées avec des doses de loratadine d'à peine 2 mg/kg chez le rat, mais la dose sans effet de loratadine était de 1 mg/kg pour des observations semblables après un an d'administration. Cet effet sur les testicules du rat a été signalé avec d'autres antihistaminiques. Dans le cas de la loratadine et de la desloratadine, cet effet n'est observé que chez le rat. Au cours de l'étude de trois mois, il y a eu une nécrose des cellules de la granulosa dans les ovaires de nombreuses femelles recevant 120 mg/kg de desloratadine et de certaines femelles recevant 120 mg/kg de loratadine. On a observé une immaturité de l'utérus chez certaines femelles recevant 60 mg/kg de desloratadine et chez de nombreuses femelles recevant 120 mg/kg de desloratadine ou de loratadine.

La desloratadine a fait l'objet d'une étude de sept jours, d'une étude de deux semaines, de deux études d'un mois et d'une étude de trois mois chez le singe. Des doses de desloratadine atteignant 12 mg/kg (au moins 182 fois l'exposition systémique) ont été bien tolérées pendant jusqu'à trois mois et la dose de 12 mg/kg a été la dose sans effet au cours des études d'un mois. Les doses de 36 mg/kg et plus (au moins 842 fois l'exposition systémique) ont provoqué des vomissements pendant la deuxième étude d'un mois.

Le 36^e jour de l'étude de trois mois, les plus fortes doses de desloratadine et de loratadine (18 et 22 mg/kg, respectivement) ont été portées à 24 et 72 mg/kg, respectivement. Les signes cliniques, dont selles peu abondantes ou absence de selles, distension abdominale, posture voûtée ou léthargie, observés aux doses de 18/24 mg/kg de desloratadine (au moins 953 fois l'exposition systémique) et de 22/72 mg/kg de loratadine (au moins 1 147 fois l'exposition systémique à la desloratadine) ont été attribués aux effets anticholinergiques des médicaments de cette classe. Dans les groupes recevant 18/24 mg/kg de desloratadine ou 22/72 mg/kg de loratadine, on a observé une baisse des taux sériques de cholestérol et de phosphatases alcalines. Une évaluation des données histopathologiques recueillies chez les animaux recevant la dose de 18/24 mg/kg de desloratadine semble indiquer que cette dose avait produit une phospholipidose semblable à celle produite par la dose de 22/72 mg/kg de loratadine. On n'a pas observé de signe de phospholipidose avec la dose de 6 mg/kg de desloratadine. L'administration pendant trois mois de doses de jusqu'à 18/24 mg/kg de desloratadine ou 22/72 mg/kg de loratadine n'a pas produit de modifications testiculaires chez les singes. Pendant cette étude de trois mois, le seul effet observé avec la dose de 12 mg/kg de desloratadine a été une vacuolisation des glandes salivaires et des poumons. La dose sans effet a été de 6 mg/kg (204 fois l'exposition systémique).

Les études de toxicité démontrent que les multiples de l'exposition sont adéquats aux doses sans effet, ce qui atteste de l'acceptabilité du profil d'innocuité de la desloratadine.

Cancérogénicité

Comme les animaux et les humains sont exposés à la desloratadine par le métabolisme de la loratadine, les études de cancérogénicité sur la desloratadine et l'association loratadine-pseudoéphédrine ont évalué le risque tératogène, mutagène et cancérigène de l'association desloratadine-pseudoéphédrine.

Cancérogénicité de la loratadine

Les études sur la souris et le rat ont démontré que les observations relatives à la carcinogénicité n'étaient pas considérées comme pertinentes pour les humains qui prennent les doses thérapeutiques recommandées de loratadine ou de desloratadine. On a évalué le pouvoir cancérigène de la desloratadine au moyen d'une étude sur la loratadine chez le rat et d'une étude sur la desloratadine chez la souris. Au cours d'une étude de deux ans chez le rat, on a administré la loratadine, en la mélangeant à la nourriture des animaux, à des doses de jusqu'à 25 mg/kg/jour (l'exposition estimative à la desloratadine et au métabolite de la desloratadine a été environ 30 fois plus élevée que l'ASC produite chez des humains recevant par voie orale la dose quotidienne recommandée). L'incidence des tumeurs hépatocellulaires (adénomes et carcinomes réunis) a été significativement plus élevée chez les mâles recevant 10 mg/kg/jour de loratadine et chez les mâles et les femelles recevant 25 mg/kg/jour de loratadine. L'exposition estimative à la desloratadine et au métabolite de la desloratadine chez les rats recevant 10 mg/kg de loratadine a été environ sept fois plus élevée que l'ASC chez des humains recevant par voie orale la dose quotidienne recommandée.

Cancérogénicité de la desloratadine

Au cours d'une étude alimentaire de deux ans chez la souris, l'incidence de toutes les tumeurs n'a pas été significativement plus élevée chez les mâles et les femelles recevant respectivement jusqu'à 16 mg/kg/jour et 32 mg/kg/jour de desloratadine. À ces doses, l'exposition estimative à la desloratadine et au métabolite a été respectivement 12 et 27 fois plus élevée que l'ASC chez des humains recevant par voie orale la dose quotidienne recommandée.

Génotoxicité

Génotoxicité de la desloratadine

Au cours des études de génotoxicité sur la desloratadine, un test de mutation ponctuelle inverse (test de mutagenicité bactérienne sur microsomes de mammifères *Salmonella/E. coli*) et deux tests d'aberrations chromosomiques (test de clastogénicité dans des lymphocytes du sang périphérique humain et test du micronoyau de moelle osseuse de souris) n'ont pas donné à penser que la desloratadine était génotoxique. Chez le rat, il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité des femelles à des doses de jusqu'à 24 mg/kg/jour (l'exposition estimative à la desloratadine et au métabolite de la desloratadine était environ 130 fois plus élevée que l'ASC produite chez des humains recevant par voie orale la dose quotidienne recommandée).

De la même façon, on ne considère pas que le sulfate de pseudoéphédrine soit cancérigène, mutagène ou tératogène.

Mutagenicité de la desloratadine

Au cours des études de mutagenicité sur la desloratadine, un test de mutation ponctuelle inverse (test de mutagenicité bactérienne sur microsomes de mammifères *Salmonella/E. coli*) et deux tests d'aberrations chromosomiques (test de clastogénicité dans des lymphocytes du sang périphérique humain et test du micronoyau de moelle osseuse de souris) n'ont pas donné à penser que la desloratadine avait un pouvoir mutagène.

Toxicologie – reproduction et développement

La desloratadine n'a pas été tératogène au cours des études animales. Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité des rates à des doses de jusqu'à 24 mg/kg/jour ayant produit des taux d'exposition systémique au moins 506 fois plus élevés que ceux produits chez l'humain par la dose clinique maximale de desloratadine recommandée. Au cours d'une étude distincte, la réduction de la fertilité de rats mâles a été démontrée par les taux de conception plus faibles chez les femelles – associés à une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes et à des modifications histopathologiques des testicules – qui ont été observés après l'administration par voie orale d'une dose de desloratadine de 12 mg/kg (exposition systémique environ 175 fois celle produite par la dose maximale de desloratadine recommandée chez l'humain). Il n'y a pas eu d'effet global sur la motilité ou la concentration moyenne des spermatozoïdes, mais quelques rats ayant reçu une dose de desloratadine de 3 mg/kg/jour ont semblé présenter des modifications testiculaires correspondant à celles observées antérieurement avec la loratadine, dont la dose sans effet était de 1 mg/kg/jour pour des observations semblables après un an d'administration. L'administration d'une dose de 3 mg/kg/jour, qui a produit chez le rat des concentrations plasmatiques (ASC) 34 fois plus élevées que celles produites chez l'humain par la dose clinique maximale de desloratadine, n'a eu aucun effet sur la fertilité. Cet effet sur les testicules du rat a été signalé avec d'autres antihistaminiques, mais comme c'est le cas avec la desloratadine et la loratadine, il n'a pas été observé dans d'autres espèces d'animaux de laboratoire et semble donc être particulier au rat.

Tératogénicité de l'association loratadine/pseudoéphédrine

Les comprimés contenant l'association loratadine-sulfate de pseudoéphédrine n'ont pas été tératogènes chez le rat et le lapin quand ils avaient été administrés par voie orale pendant l'organogenèse. Chez le rat, des doses de jusqu'à 150 mg/kg/jour (30 fois la dose clinique proposée) ont été sans effet sur le déroulement de la gestation et sur la viabilité embryofœtale. Chez le lapin, à des doses de jusqu'à 120 mg/kg/jour, les comprimés contenant l'association loratadine-sulfate de pseudoéphédrine n'ont pas eu d'effet néfaste direct sur la viabilité embryofœtale ni sur le développement des petits.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

AERIUS® SINUS + ALLERGIES

Comprimés à libération prolongée de desloratadine et de sulfate de pseudoéphédrine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser AERIUS® SINUS + ALLERGIES. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur AERIUS® SINUS + ALLERGIES sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- N'utilisez pas le médicament si vous souffrez d'une grave maladie du foie ou du rein.

Pourquoi utilise-t-on AERIUS® SINUS + ALLERGIES?

AERIUS® SINUS + ALLERGIES produit un soulagement rapide, prolongé et efficace de multiples symptômes nasaux ou non des allergies saisonnières (arbres, graminées, pollen et herbe à poux), dont : démangeaisons des yeux, yeux rouges, enflés ou qui brûlent et larmoiement, démangeaisons du nez, des oreilles, du palais et de la gorge, éternuements, congestion nasale/nez bouché, écoulement nasal, congestion/pression des sinus et toux allergique.

Prenez AERIUS® SINUS + ALLERGIES pour obtenir le soulagement de la congestion du nez et des sinus produit par la pseudoéphédrine en plus de profiter des effets antihistaminiques, anti-allergiques et anti-inflammatoires de la desloratadine.

Comment AERIUS® SINUS + ALLERGIES agit-il?

On a démontré qu'AERIUS® SINUS + ALLERGIES agissait de diverses façons. Son action anti-allergique et ses propriétés anti-inflammatoires confèrent une protection contre de multiples symptômes allergiques.

AERIUS® SINUS + ALLERGIES contient un antihistaminique à action prolongée qui bloque l'action de l'histamine. Ses propriétés anti-inflammatoires contribuent aussi à réduire l'enflure et les symptômes connexes, tels que la congestion nasale, la rougeur et l'urticaire.

AERIUS® SINUS + ALLERGIES contient aussi un décongestionnant nasal qui soulage la congestion du nez et des sinus en provoquant une constriction des vaisseaux sanguins des muqueuses du nez et des sinus.

Les symptômes sont soulagés dès le premier jour du traitement par AERIUS® SINUS + ALLERGIES et pendant 12 heures après la prise de chaque dose.

Quels sont les ingrédients d'AERIUS® SINUS + ALLERGIES?

Ingrédients médicinaux : desloratadine à 2,5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg

Ingrédients non médicinaux : acide citrique anhydre, acide stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, colorant (bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium), dioxyde de silicone, édétate disodique, hypromellose, povidone et stéarate de magnésium

AERIUS® SINUS + ALLERGIES se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à deux couches, soit une couche à libération immédiate contenant de la desloratadine (2,5 mg) et une couche à libération prolongée contenant du sulfate de pseudoéphédrine (120 mg).

N'utilisez pas AERIUS® SINUS + ALLERGIES dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la desloratadine, à la loratadine ou à tout autre ingrédient du produit
- les décongestionnants à prendre par voie orale ont déjà eu des effets secondaires chez vous
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO) ou avez cessé d'en prendre un il y a moins de deux semaines (médicaments contre la dépression ou la maladie de Parkinson)
- vous souffrez d'une maladie du cœur
- vous souffrez d'une maladie de la thyroïde
- vous souffrez d'une forme de glaucome qui cause une augmentation rapide de la pression dans l'œil
- vous souffrez de rétention urinaire
- vous souffrez d'hypertension grave
- vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral
- vous êtes enceinte ou allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AERIUS® SINUS + ALLERGIES, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez un trouble de l'estomac (ulcère ou obstruction)
- vous avez une maladie du foie ou du rein
- vous avez des problèmes de la prostate ou des difficultés à uriner
- vous souffrez de diabète
- vous prévoyez concevoir
- vous avez des antécédents médicaux ou familiaux de convulsions
- vous avez 65 ans ou plus
- vous souffrez d'un des troubles énumérés dans la rubrique « N'utilisez pas AERIUS® SINUS + ALLERGIES dans les cas suivants ».

Autres mises en garde

Ne prenez pas le médicament avec d'autres antihistaminiques ou décongestionnants en vente libre.

Cessez de prendre le médicament 24 heures avant une intervention chirurgicale.

Ne prenez pas le médicament dans les 48 heures précédant un test cutané.

Athlètes : Les athlètes doivent savoir que la pseudoéphédrine peut produire des tests antidopage positifs.

Cessez d'utiliser et consultez un médecin si :

- vos symptômes ne sont pas soulagés dans les 7 jours suivant le début de votre traitement ou s'ils s'accompagnent d'ampoules, de rougeur, d'éruption cutanée ou d'une fièvre;
- vous éprouvez de la nervosité, vous présentez des étourdissements ou vous n'arrivez pas à dormir.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec AERIUS® SINUS + ALLERGIES :

- AERIUS® SINUS + ALLERGIES peut entraver l'action d'autres médicaments et d'autres médicaments peuvent entraver l'action d'AERIUS® SINUS + ALLERGIES. Si vous prenez un médicament quelconque, vous devez le dire à votre médecin ou au pharmacien avant de prendre AERIUS® SINUS + ALLERGIES. La pseudoéphédrine peut interagir avec les bêta-bloquants (médicaments pour la tension artérielle) et provoquer une élévation marquée de la tension artérielle. Utilisez AERIUS® SINUS + ALLERGIES avec prudence si vous prenez des bêta-bloquants.

Comment utiliser AERIUS® SINUS + ALLERGIES?

Dose habituelle

Adultes et enfants de 12 ans et plus : Un comprimé deux fois par jour, soit toutes les 12 heures.

- Vous pouvez prendre le médicament avec des aliments ou non.
- Vous ne devez pas écraser, briser ou croquer le comprimé. Avalez-le entier avec de l'eau.
- Si vous ne pouvez pas avaler des comprimés, adressez-vous à votre médecin ou un pharmacien. Vous pourriez devoir prendre un autre médicament.
- Ne prenez pas le médicament pendant plus de 14 jours.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'AERIUS® SINUS + ALLERGIES, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre dose à l'heure prévue, ne vous inquiétez pas; prenez-la dès que vous vous en souvenez. Ne prenez pas plus d'une dose par période de 12 heures.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AERIUS® SINUS + ALLERGIES?

Lorsque vous prenez ou recevez AERIUS® SINUS + ALLERGIES, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

En plus des effets recherchés, AERIUS® SINUS + ALLERGIES peut avoir des effets indésirables. Les effets secondaires possibles sont l'insomnie, le mal de tête, la stimulation de l'appétit et la sécheresse de la bouche.

Si vous présentez un effet indésirable qui vous incommode ou ne disparaît pas, adressez-vous à votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS RARE			
Réaction allergique (éruption cutanée, enflure, difficulté à respirer)			✓
Battements de cœur rapides ou palpitations			✓
Agitation avec mouvements corporels augmentés			✓
Crises d'épilepsie			✓
Dysfonctionnement du foie, p. ex. inflammation du foie (ictère [coloration jaune de la peau])			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez entre 15 et 30 °C. Protégez de l'humidité excessive et de la lumière.

Laissez la plaquette alvéolée dans son emballage en carton. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur AERIUS® SINUS + ALLERGIES

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (<http://www.Bayer.ca>).

Le présent feuillet a été rédigé par Bayer Inc., Mississauga (Ontario) L4W 5R6

Dernière révision : 20 février 2024

www.aerius.ca

® Marque déposée utilisée sous licence.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc